

DIE ZAHL DER MEGAKARYOCYTEN IM KNOCHENMARK BEI
PATIENTEN MIT MYELOFIBROSESYNDROM UND CML,
GEWONNEN AUS BECKENKAMMBIOPSIEPRÄPARATEN.

ZUGLEICH EIN BEITRAG ZUM PROBLEM DER
MEGAKARYOCYTÄREN MYELOSE

MARIA SCHULTEHINRICHS

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz

DIE ZAHL DER MEGAKARYOCYTEN IM KNOCHENMARK BEI
PATIENTEN MIT MYELOFIBROSESYNDROM UND CML,
GEWONNEN AUS BECKENKAMMBIOPSIEPRÄPARATEN.

ZUGLEICH EIN BEITRAG ZUM PROBLEM DER
MEGAKARYOCYTÄREN MYELOSE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz, den
Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

MARIA SCHULTEHINRICHS
aus Landeshut/Schl.

Mainz 1974

Fachbereichsdekan: Professor Dr.med.R.Wolf

Referent: Professor Dr.med.K.Hill

Korreferent: Professor Dr.med.W.Meyer

Tag der mündlichen Prüfung: 9.4.1975

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLEN 1 · RUF 0 6132/57 11



Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung: Literaturübersicht	1 - 3
Eigene Fragestellung	4
Material und Methode: Myelotomiepräparate	5 - 6
Methode des Auszählens	
Definition der verwendeten Bezeichnungen	
I. Patienten mit Myelofibrosesyndrom	7 - 11
II. Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie	12 - 15
Statistisches Verfahren	16 - 19
Ergebnisse: Zahlenangaben in Tabellen	20
Signifikanzen	
Diskussion	21 - 30
Zusammenfassung	31 - 33
Literaturverzeichnis	34 - 41
Anhang: Kasuistiken	42 - 48

Einleitung: Literaturübersicht

Die Zahl und die Kasuistik der in der Literatur beschriebenen und kritisch abgehandelten megakaryocyären Myelosen ist bisher gering, ihre nosologische Stellung innerhalb der myeloproliferativen Erkrankungen noch nicht eindeutig geklärt.

Immer wieder wurden vereinzelt Fälle beschrieben, die mit den hier dargestellten Beobachtungen vergleichbar wären. Sie weisen nämlich bestimmte gemeinsame Eigenschaften auf wie: Hepatosplenomegalie, im Knochenmark eine Leuko- und Erythroblastose mit Vermehrung der Megakaryocyten, eine Hyper- bzw. Hypoplasie mit Myelofibrose bzw. Myelosklerose. Im peripheren Blutbild kommen sowohl Vermehrungen wie Verminderungen aller Zelltypen vor, unreife Blutzellen unterschiedlichen Reifegrades aller drei Systeme wie Erythroblasten, Myelocyten und Megakaryocytenkerne.

Diese sich teilweise widersprechenden hämatologischen Bilder bei myeloiden, hepatosplenomegalen Syndromen führten verständlicherweise zu einer Vielzahl unterschiedlich definierter Krankheitsbezeichnungen:

"Myelose megacaryocytaire avec Osteosclerose"

(FAURE, M. et al., 1934),

"Sogenannte aleukämische megakaryocytaire Myelose"

(LINDEBOOM, G.A., 1938),

"Aleukämische Myelose mit ausgedehnter Riesenzellbildung" (ESSBACH, H., 1939),

- "Nonleukemik Myelosis" (CARPENTER, G. et al., 1941),
"Aleukämische Myelose mit megakaryocytärem oder erythroblastischem Einschlag" (MATOUSEK, J. et al., 1942),
"Acute megakaryocytic Leukemia" (Mc DONALD et al., 1948),
"Maligne Myeloblastose" (POPESCO, E. R., 1960),
"Megakaryocytic Myelosis in a child" (FUJINAMI, T. et al., 1961),
"Akute Erythromegakaryocytiämie" (KRICK), W., 1963),
"Malignant Megakaryocytosis" (ARDICHVILI, D. et al., 1965),
"Acute megakaryocytic Myelosis" (RAPPAPORT, H., 1966).

In neuerer Zeit kamen immer mehr Autoren zu der Auffassung, daß diese ursprünglich als verschieden angesehenen Krankheitsformen möglicherweise doch eine morphologische Einheit bilden. Sie prägten für das übergeordnete Krankheitsbild den klinischen Begriff des Myelofibrosesyndroms, das sich aus unterschiedlichen primären Knochenmarkserkrankungen sekundär entwickeln kann (CARPENTER, FLORY, ROHR, STODTMEISTER, MATOUSEK). Eine der primären Knochenmarkserkrankungen, die in die Verfaserung und damit in das Myelofibrosesyndrom übergehen, ist offenbar in vielen Fällen die megakaryocytaire Myelose.

Im Jahre 1972 wurden von GEORGII und VYKOUPII 17 durch Myelotomien vom Beckenkamm bioptisch untersuchte Fälle kritisch abgehandelt und als megakaryocytaire Myelose bezeichnet. Aufgrund der Tatsache, daß von dem

gesamten während eines Jahres untersuchten Biopsiematerial aus Knochenmarkspunktaten allein 5 % die Merkmale einer megakaryocytären Myelose trugen, ist GEORGII der Ansicht, daß diese Erkrankung nicht selten und damit nur für die formale Pathogenese der Systemneoplasien interessant sei, sondern daß es sich "um eine klinisch häufige, in ihrer Bedeutung unterschätzte, für die Therapie des Patienten bedeutungsvolle Unterklasse einer Myelose" handele.

Die Knochenmarkserkrankung, die nach dem Übergang in eine Fibrose sich hinter dem klinischen Begriff des Myelofibrosesyndroms verbirgt, ist pathologisch-anatomisch vielgestaltig. Eine Verfaserung als reaktiver Prozeß findet sich nämlich bei den autonomen proliferativen Myelosen und bei den Myelopathien.

Durch die im Folgenden aufgeführten Untersuchungen von Fällen mit Myelofibrosesyndrom soll gezeigt werden, daß bei der Mehrzahl von Myelofibrosesyndrom diesem eine megakaryocytäre Myelose zugrunde liegt und daß diese durch objektive Kriterien von anderen Myelosen, z.B. den granulocytären Myelosen (klinisches Krankheitsbild: CML) eindeutig unterscheidbar ist.

Eigene Fragestellung

Bei der histologischen Untersuchung von Knochenmarks- und Beckenkammpunktaten von an Myelofibrosesyndrom erkrankten Patienten gewinnt man den Eindruck, daß bei einem Großteil der Fälle die Megakaryocyten vermehrt sind. Diese zeigen oftmals eine gruppenförmige Anordnung sowie unreife und atypische Zellstrukturen. Man findet sie vorwiegend in einem zellreichen, fettarmen Mark. Gleichzeitig fällt die enge Beziehung neugebildeter Megakaryocyten zu den Sinus der Markräume auf. Es stellt sich daher die Frage, ob die Megakaryocytenzahl im Knochenmark von Patienten mit Myelofibrosesyndrom tatsächlich erhöht ist und ob eine signifikante Vermehrung im Vergleich zu granulocytären Myelosen mit Ausreifungstendenz nachzuweisen ist. "Granulocytäre Myelose" dient zur Charakterisierung des histologischen Knochenmarksbefundes bei der chronisch myeloischen Leukämie (CML).

Die CML scheint als Vergleichsmaterial besonders geeignet. Von dieser ist bekannt, daß anfangs reifzellige, später sich zurückbildende Proliferationen typischer Megakaryocyten bestehen können (GEORGII, ROHR). Auch bei der CML kann sich eine Verfaserung des Knochenmarks entwickeln, Befunde, die insbesondere nach cytostatischer Therapie (Myleran) beschrieben sind.

Material und Methode: Myelotomiepräparate,
Methode des Auszählens

Die nachstehenden Befunde stammen von insgesamt 42 Patienten (s.Tab. 1). Um keine histologischen Diagnosen zu präjudizieren, wurden die Myelotomiepräparate von 21 Personen (7 Frauen und 14 Männer) mit klinisch und histologisch gesichertem Myelofibrosesyndrom im Hinblick auf Zahl und Lage der Megakaryocyten verglichen mit Myelotomiepräparaten von 21 Personen (9 Frauen und 12 Männer) mit klinisch und histologisch gesicherter CNL. Zur Zellzählung wurden Gewebeproben aus dem Beckenkamm verwandt, die nach der 1956 von BURKARDT angegebenen Methode gewonnen worden waren. Zur Zelldifferenzierung wurden die Schnittpräparate nach Giemsa gefärbt. Ermittelt wurde die Anzahl der Megakaryocyten bezogen auf 500 kernhaltige Zellen. Durch wellenförmigen Vorschub des Präparates wurde ein doppeltes Auszählen der Blickfelder vermieden und ein möglichst repräsentativer Querschnitt erfaßt. Die Auszählung erfolgte in einem Lichtmikroskop mit 1000facher Vergrößerung in Oelimmersion.

bei Patienten mit Myelofibrosesyndrom und CML

Myelofibrosesyndrom					CML			
Anzahl d. Fälle	Nr. d. Krankengeschichte	Alter d. Pat. in Jahren	Geschlecht m=männlich w=weiblich	Anzahl d. Megakaryocyten	Nr. d. Krankengeschichte	Alter d. Pat. in Jahren	Geschlecht m=männlich w=weiblich	Anzahl d. Megakaryocyten
1	310	37	w	31	420	72	m	13
2	320	60	m	18	194	62	w	32
3	330	45	m	36	319	60	w	10
4	349	25	m	44	357	39	w	16
5	429	65	m	35	333	60	m	14
6	118	62	m	30	482	60	m	15
7	145	63	m	32	383	38	m	21
8	345	67	m	46	349	74	w	11
9	360	70	m	43	101	36	w	17
10	173	46	w	45	185	45	m	13
11	436	41	m	47	273	64	m	19
12	174	62	m	48	284	23	m	19
13	204	66	w	40	149	60	m	24
14	210	60	m	48	148	68	w	15
15	128	76	w	19	254	68	m	8
16	227	70	w	30	214	65	m	22
17	165	57	m	31	132	75	m	27
18	285	64	m	33	96	65	m	3
19	115	70	w	48	387	53	w	24
20	271	61	w	31	446	72	w	6
21	242	40	m	26	435	36	w	19

Definition der verwendeten Bezeichnungen

I. Patienten mit Myelofibrosesyndrom

Es besteht klinisch folgende Trias:

- 1.) Eine Splenomegalie, selten eine gleichzeitige Hepatomegalie.
- 2.) Eine Knochenmarkfibrose eventuell mit Osteo- bzw. Spongiosklerose.
- 3.) Ein pathologisches Blutbild mit quantitativen Veränderungen im Sinne einer Vermehrung wie Verminderung aller Zelltypen. Oftmals besteht am Anfang der Erkrankung eine Neigung zu Polyglobulie und Thrombocytose, später steht eine Thrombopenie und Leukocytose im Vordergrund. Erythroblasten, Myelocyten und Megakaryocytenkerne, also unreife Blutzellen aller drei Systeme unterschiedlichen Reifegrades findet man fast immer. Die Aktivität der alkalischen Leukocytenphosphatase ist normal bis erhöht.

Knochenmarksbefund:

Charakteristisch ist die *Punctio sicca*, d.h. erfolglos durchgeführte Markpunktion sowohl am Sternum wie an der *Crista iliaca*.

In den hier beschriebenen Fällen findet sich ein zellreiches Knochenmark mit Verminderung des Fettzellenanteiles. Die Erythropoese ist deutlich vermindert oder fehlt sogar ganz. Die Granulopoese ist dagegen gesteigert (vgl. auch

DEMMLER u. BURKARD, GEORGII, ROHR).

Das Knochenmark ist von argyrophilen Fasern durchsetzt, die offenbar von fibroblastenartigen Zellen mit zigarrenförmigen Kernen gebildet werden. Die Sinus sind auffallend weit. Arterien und Arteriolen erscheinen vermehrt.

Weiterhin fällt die Vermehrung der Megakaryocyten auf, die eine enge Beziehung zu den Sinus der Markräume aufweisen und oftmals in dichten Haufen liegen. Ihre Kerne sind groß, sehr unterschiedlich geformt und von einem nur schmalen Cytoplasma umgeben. Es finden sich viele Mitosen, hin und wieder dystop verstreute Thrombocyten (vgl. auch ROHR). Diese Megakaryocyten erfüllen die histologischen Kriterien "atypischer" Megakaryocyten.

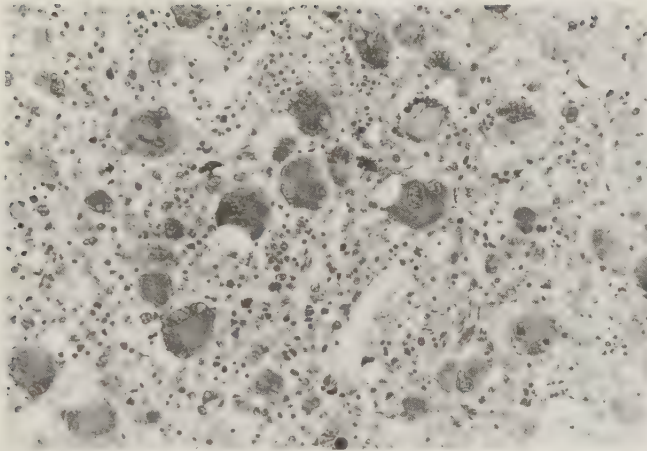


Abbildung 1: Dichtliegende Megakaryocyten mit Kernatypien bei megakaryocytär-granulocytärer Myelose (M 310, Methacrylat, Giemsa, 250 x)

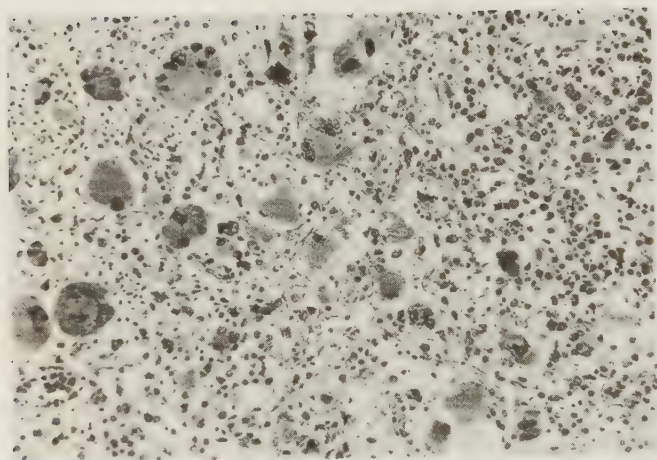


Abbildung 2: Ungeordnete Vermehrung argyrophiler Fasern im Knochenmark bei megakaryocytytär-granulocytytärer Myelose (M 310, Methacrylat, Gomori, 250 x)

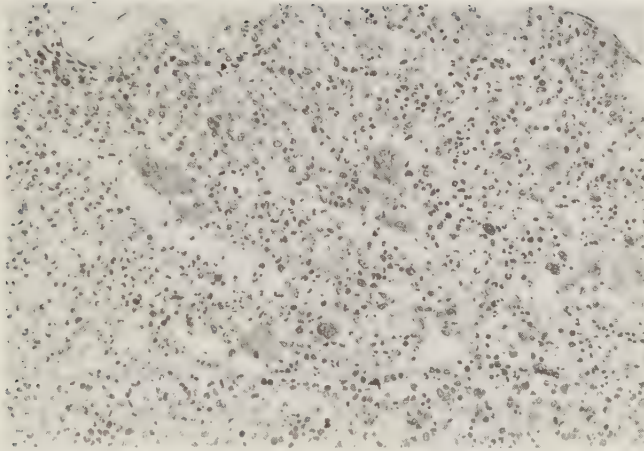


Abbildung 3: Megakaryocyten in enger topischer Beziehung zur Wand der Sinus bei megakaryocytär-granulocytärer Myelose (P 345, Methacrylat, Giemsa, 250 $\times$)

II. Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie

Kennzeichnend für diese Erkrankung ist das Vorkommen aller granulocytären Vorstufen, von den Myeloblasten bis zu den segmentkernigen Formen im peripheren Blut. In klassischen Fällen besteht eine hochgradige Leukocytose. Der Milztumor ist ein hervorstechendes Symptom, die alkalische Leukocytenphosphatase ist stark vermindert oder fehlt ganz (BEGEMANN, ERHART).

Histologie des Markes:

Der Ausstrich des Knochenmarkes zeigt einen ungewöhnlichen Zellreichtum mit Verdrängung der Fettzellen. Das Bild beherrschen die verschiedenen Formen der Granulopoese, insbesondere verschieden reife Myelocyten und Myeloblasten, die sogenannten Paramyeloblasten. Die Prozentzahlen sind deutlich zugunsten der unreifen Elemente, vor allem der Myelocyten, verschoben, die sich dicht um die Gefäße ordnen (MASUGI). Es finden sich einzelne Nekrosen und viele Mitosen. Die Erythropoese ist gegenüber der Granulopoese zurückgedrängt (ROHR, ERHART, MASUGI).

Neuere Untersuchungen über den Hämoglobinstoffwechsel bei myeloischen Leukämien sagen jedoch aus, daß die Erythropoese normal bis gesteigert sei, nur die Lebensdauer der Erythrocyten verkürzt (ROHR). Die Megakaryocyten sind in einigen

Fällen vermindert, in anderen aber auch vermehrt vorhanden (SCHWARZ, ROHR, MASUGI). Von KLIMA, HIRSCHFELD und HELLY werden Megakaryocytenmitosen bis zu 2 % vermehrt beschrieben (zitiert nach ROHR). Die Sinus der Markräume sind eng, Arteriolen und Arterien nicht vermehrt.

Faserbildung gehört nicht zum eigentlichen Bild der CML (ERHART). In einigen Fällen findet man jedoch ungeordnete argyrophile Fasern zwischen den pathologischen Zellen (KRAUSS, HILL et al., FORRESTER).

Die Fasern werden von fibroblastenartigen Zellen gebildet. An der Spongiosa findet man meistens Zeichen eines gesteigerten Abbaus in Form lakunärer osteoklastischer Resorption und benachbarter Osteoidbildung.

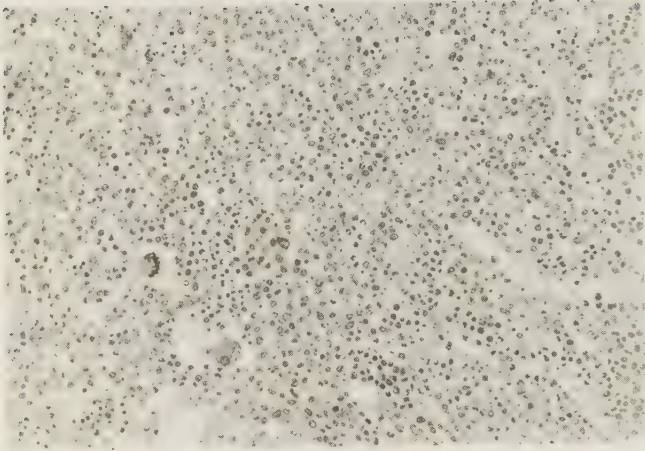


Abbildung 4: Hochgradige Vermehrung unreifer granulopoetischer Zellen bei granulocytärer Myelose. Dazwischen einige Megakaryocyten (P 319, Methacrylat, Giemsa, 250 x)

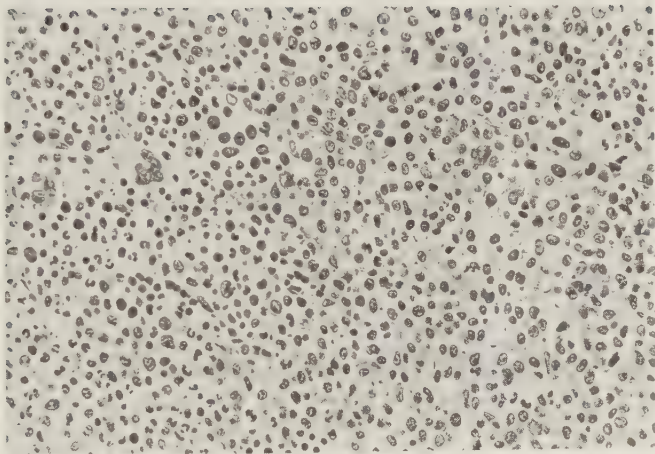


Abbildung 5: Geringgradige Vermehrung argyrophiler Fasern bei granulocytärer Myelose
(P 319, Methacrylat, Gomori, 400 x)

Statistisches Verfahren

- 1.) Die Einzelwerte werden in Tabellen aufgeführt
und im Strichdiagramm dargestellt (Tab. 1, Abb. 6).

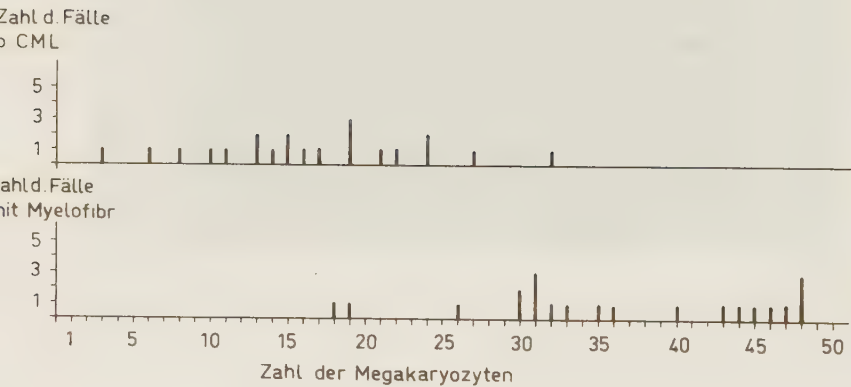


Abbildung 6: Graphische Darstellung der Einzelwerte
(Anzahl der Fälle, Megakaryocyten-Zahl) im Strich-
diagramm.

2.) Zur Prüfung, ob eine Altersabhängigkeit der Megakaryocytenzahl vorliegt, wird pro Person in einem Korrelationsdiagramm die Megakaryocytenzahl dem Alter gegenübergestellt (Abb. 7).

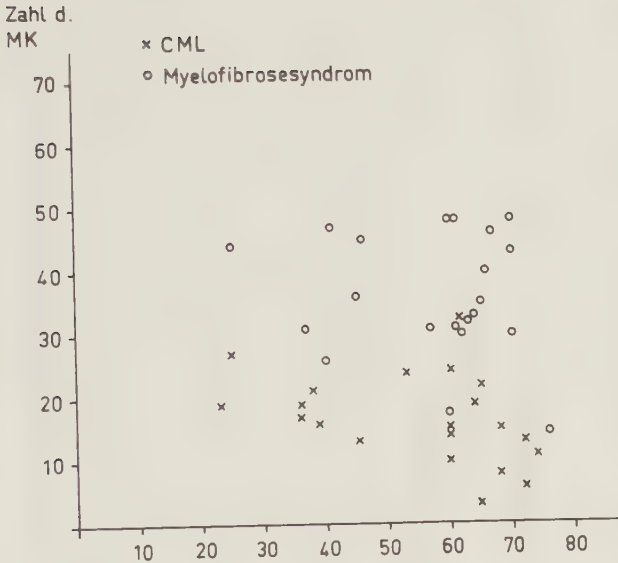


Abbildung 7: Graphische Darstellung der Beziehung zwischen Alter und Megakaryocyten-Zahl in einem Korrelationsdiagramm getrennt nach Gruppen.

3.) Pro Krankheitsgruppe wird der Median und dessen 95 % Vertrauensgrenze in einem Säulendiagramm dargestellt (Abb. 8).

95 % Vertrauensgrenze nach den Tabellen von CAMPBELL
Myelofibrosesyndrom 31-35-44
CML 13-16-19

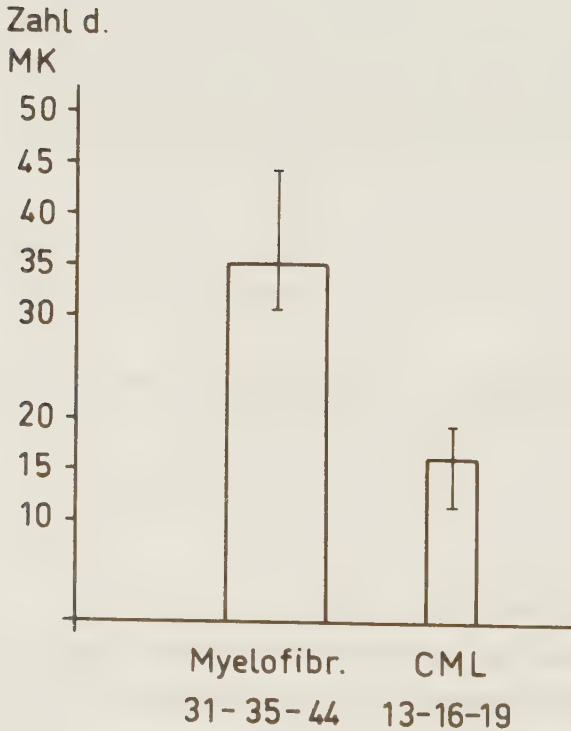


Abbildung 8: Darstellung der 95 % Vertrauensgrenze im Säulendiagramm.

4.) Zur Prüfung, ob sich die Megakaryocytenzahl zwischen den beiden Erkrankungen mehr als rein zufällig unterscheidet, wird der Rangtest nach WILCOXON durchgeführt (Tab. 2).

Tabelle 2: Rangtest nach WILCOXON

Fall Nr.	Chronisch myeloische Leukämie		Myelofibrosesyndrom	
	Zahl d. Megakaryocyten	Rangzahl	Zahl d. Megakaryocyten	Rangzahl
1	13	6.50	31	27.00
2	32	29.50	18	13.00
3	10	4.00	36	33.00
4	16	11.00	44	36.00
5	14	8.00	35	32.00
6	15	9.50	30	24.50
7	21	18.00	32	29.50
8	11	5.00	46	38.00
9	17	12.00	43	35.00
10	13	6.50	45	37.00
11	19	15.50	47	39.00
12	19	15.50	48	41.00
13	24	20.50	40	34.00
14	15	9.50	48	41.00
15	8	3.00	19	15.50
16	22	19.00	30	24.50
17	27	23.00	31	27.00
18	3	1.00	33	31.00
19	34	20.50	48	41.00
20	6	2.00	31	27.00
21	19	15.50	26	22.00
Summe der Rangzahlen		255.00		648.00

Ergebnisse: Zahlenangaben in Tabellen; Signifikanzen

Im Strichdiagramm der Abb. 6 ist die Häufigkeitsverteilung der Megakaryocytenzahl pro Gruppe aufgeführt. Man erkennt, daß bei der Gruppe mit Myelofibrosesyndrom mehr und bei der Gruppe mit CML weniger Megakaryocyten auftreten, wobei es zu einer geringen Überlappung kommt.

Abb. 7, die graphische Darstellung der Beziehung zwischen Alter und Megakaryocytenzahl in einem Korrelationsdiagramm getrennt nach Gruppen, zeigt deutlich eine Altersunabhängigkeit.

Abb. 8 zeigt die Mittelwerte und Streubereiche der Zahl der Megakaryocyten bei Myelofibrosesyndrom und CML. Deutlich höher liegen Mittelwerte und Streubereiche beim Myelofibrosesyndrom 31-35-44 gegenüber Mittelwert und Streubereich bei der CML 13-16-19.

Der Rangtest nach WILCOXON, Tab. 2, ergab signifikante Unterschiede in der Zahl der Megakaryocyten zwischen den untersuchten Krankheitsgruppen:

Die Zahl der Megakaryocyten beim Myelofibrosesyndrom ist signifikant erhöht gegenüber der bei der granulocytären Myelose.

Denn: die beiden Rangzahlsummen (648: Myelofibrosesyndrom, 255: CML) liegen außerhalb des mit den Geigytabellen angegebenen Intervalls: 350 - 533.

(Grenzwert für WILCOXON-Test bei $n_1=n_2=21$ und 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit nach Geigytabellen 350-533)

Diskussion

Nach den eingangs gegebenen Beschreibungen der histologischen Knochenmarksbefunde bei den beiden untersuchten Krankheitsbildern erfüllen beide die morphologischen Kriterien einer Myelose.

Diese ist definiert als autonom proliferative Erkrankung einer oder mehrerer Zellsysteme des Knochenmarkes. Das histologische Bild des Knochenmarkes läßt zunächst keine Aussage über eine Ausschwemmung der pathologischen Zellen, d.h. über das Vorliegen einer Leukämie oder über die Beteiligung extramedullärer Organe zu. Im Knochenmark findet sich eine Vermehrung der Zellen, die die Art der vorliegenden Myelose bestimmen, d.h. von granulopoetischen Zellen, von erythropoetischen Zellen, von monocytopoetischen Zellen oder von thrombopoetischen Zellen. Diese Zellen verdrängen sowohl die Fettzellen, die normalerweise etwa 50 % der Fläche des hämopoetischen Gewebes ausmachen, als auch die Zellen der nicht an der Neoplasie beteiligten Systeme. Die neoplastischen Zellen weisen Atypien und vermehrt Mitosen auf.

Im histologischen Knochenmarkspräparat erfüllen die in der vorliegenden Reihe untersuchten Beispiele beider Krankheitsbilder diese morphologischen Kriterien einer Myelose. Sie lassen sich bezeichnen als

1. Myelose mit Verfaserung,
2. Myelose der Granulopoese oder
granulocytäre Myelose.

Das histologische Korrelat des klinischen Myelofibrosesyndroms muß also für die Fälle der vorliegenden Untersuchung den Myelosen zugeordnet werden. Zwangsläufig ergibt sich die Frage nach der Art dieser Myelose, d.h. nach dem Zellsystem, das autonom proliferiert.

Wie die statistischen Berechnungen gezeigt haben, ist die Zahl der Megakaryocyten signifikant erhöht gegenüber der bei der granulocytären Myelose, wenngleich auch bei der letzteren die Zahl der Megakaryocyten gegenüber der Norm erhöht sein soll (ROHR, GEORGII).

Somit scheint der Schluß berechtigt, daß es sich bei dem histologischen Knochenmarksbefund des Myelofibrosesyndroms um eine megakaryocytäre Myelose handelt.

Kennzeichnend für unsere histologischen Präparate waren die vermehrten, oft herdförmig gelagerten Megakaryocyten mit Kernatypien. Eine Lagebeziehung der Megakaryocyten zu den Sinus der Markräume war auffallend (s. Abb. 3).

Hier stellt sich die Frage der Herkunft der Megakaryocyten bzw. die Frage, ob die Sinusendothelzelle selbst als potentielle Stammzelle der Megakaryopoese in Betracht zu ziehen ist (DEMMLER, BURKARDT).

Bezeichnungen wie maligne megakaryocytaire Endotheliose werden verständlich (LINDEBOOM).

GEORGII fand in Myelotomien vom Beckenkamm bei 17 gesicherten Fällen von aleukämischer megakaryocyitärer Myelose zu Beginn der Erkrankung eine Proliferation von gruppenförmig angeordneten Megakaryocyten. Sie wiesen zelluläre Unreife auf. Auch GEORGII beschreibt eine enge örtliche Beziehung der Megakaryocyten zu den Sinus der Markräume. Die Sinuswände waren ekstatisch und manchmal fibrosiert. Die besondere Beziehung der Megakaryocyten zu den Sinuswänden wird auch in Tumordinfiltraten der extramedullären Organe deutlich.

Durch den Nachweis einer dauerhaften, massiven Vermehrung von Promegakaryocyten, Megakaryoblasten und atypischen Megakaryocyten kann die megakaryocytaire Myelose von der Polycytämie und vom frühen Stadium der CML unterschieden werden (GEORGII).

In all diesen Fällen waren nämlich Megakaryocyten und deren Vorstufen auch als undifferenzierte blastäre Elemente nachweisbar.

Von DEMMLER und BURKARDT wurden 1971 16 Beckenkammbiopsien von Patienten mit megakaryocyitärer Myelose untersucht.

Die histologischen Kriterien waren ein dichtes myeloisches Parenchym mit vorwiegender Vermehrung von atypischen und oft nekrotischen Megakaryoblasten und Megakaryocyten. Auch sie beschrieben, daß diese mei-

stens in der Nähe der Marksinus gelegen waren. Sie beobachteten weiterhin eine lebhaft bis gesteigerte Granulopoese bei reduzierter Erythropoese. DEMMLER et al. schreiben 1970 über einen Fall von einer megakaryoblastischen Myelose, also der unreifzelligen Verlaufsform der megakaryocytären Myelose, mit gleichzeitiger Erythropoese. Dieses Myelotomiepräparat vom Beckenkamm eines 72jährigen Mannes zeigte auffallend eine reichliche polymorphe Megakaryoblastenvermehrung, die im Verlauf der Erkrankung noch zunahm. Sie lagen dicht gedrängt zu Haufen in den stark erweiterten Sinuslumina. Die Ausreifung und Differenzierung zu polymorphen Megakaryocyten ist erkennbar, ebenso eine nekrotische Veränderung.

Nicht bekannt aus der Literatur sind Fälle, in denen Megakaryoblastosen zusammen mit granulocytären Myelosen auftreten. Die Zunahme der Retikulinfasern im Mark ist bei diesen unreifen Verlaufsformen nur gering.

Die unreife Form der megakaryocytären Myelose, die megakaryoblastische Myelose, ist eine gemischt proliferative Erkrankung, bei der die doppelt proliferative Komponente durch das erythropoetische und megakaryoblastäre System hervorgerufen wird (DIGUGLIELMO). Sie kann im Gegensatz zu reifzelligen Formen auch leukämisch verlaufen.

RAPPAPORT beobachtete im Jahre 1962 bei einem 28jährigen Patienten eine deutliche neoplastische Proliferation der Megakaryocyten, die so verschieden war von der bei der akuten granulocytären Leukämie oder Myelosklerose, daß er die Diagnose einer megakaryocytären Myelose für gerechtfertigt hielt.

Den Nachweis von primitiven, atypischen und funktionsuntüchtigen Megakaryocyten hält RAPPAPORT für differentialdiagnostisch wichtig.

LOBDELL wies 1962 bei 9 Fällen mit Myelofibrosesyndrom eine signifikante Veränderung im Lipoproteinstoffwechsel des Cytoplasmas der bei diesem Krankheitsbild vermehrt auftretenden atypischen Megakaryocyten auf, welches ein weiteres diagnostisches Kriterium sein dürfte.

Hier sei eine mögliche Erklärung über die normale Aktivität der Leukocytenphosphatase beim Myelofibrosesyndrom versucht:

1. Möglichkeit: Die Neoplasie, d.h. die Atypie, betrifft die Megakaryocyten allein. Die Granulocyten sind also nicht atypisch und haben demgemäß ein regelrechtes Enzymmuster.

2. Möglichkeit: Neben den Megakaryocyten sind auch die granulopoetischen Zellen an der Neoplasie beteiligt, also atypisch. Diese atypischen Granulocyten können aber nicht ins periphere Blut ausgeschwemmt werden, da das Knochenmark verfasert ist.

Im peripheren Blut finden sich Granulocyten, die aus kompensatorischen extramedullären Blutbildungsstätten stammen und dementsprechend eine normale Enzymausstattung aufweisen.

3. Möglichkeit: 1. und 2. sind in unterschiedlichem Ausmaß nebeneinander realisiert.

Bei der CML dagegen findet man immer einen erniedrigten Index dieses Enzyms der stab- und segmentkernigen neutrophilen Granulocyten, denn bei dieser Erkrankung liegt die Neoplasie bzw. Atypie in der Granulopoese.

FUJINAMI et al. berichten 1961 von einem Fall von megakaryocytyärer Myelose im Kindesalter. Die Autopsie zeigte ein hypoplastisches Knochenmark mit vielen Megakaryocyten und Retikulumzellen, die Neigung zur Fibrosierung zeigten.

KU CHIEN NAI et al. beschrieben zwei Fälle von megakaryocytyärer Myelose mit hyperplastischem Knochenmark mit hauptsächlichlicher Vermehrung der Megakaryocyten und Megakaryoblasten.

In den 40er Jahren werden von Mc DONALD und MATOUSEK je ein weiterer Fall von megakaryocytyärer Myelose hinzugefügt. Im Knochenmark werden reichlich atypische Megakaryocyten nachgewiesen.

Ältere Arbeiten über die megakaryocytyäre Myelose lassen leider die genaue histologische Beschreibung des Markes vermissen und befassen sich hauptsächlich

mit der Histologie der Milz, wobei ebenfalls das hervorstechendste Merkmal die große Zahl der Megakaryocyten ist (FAURE, HEWER).

Die megakaryocyitären Myelosen unseres Materials wiesen alle eine Myelofibrose auf. Man unterscheidet die primäre von den sekundären Myelofibrosen (BIANCI, FISCHER). Eine Unterscheidung im Spätstadium der Erkrankung ist sehr schwierig bzw. kann unmöglich sein (HUNSTEIN, FORRESTER et al.).

Die aleukämische megakaryocytaire Myelose hat die größte spontane Fibrosierungstendenz (BURKARDT, 1970; FUJINAMI, 1961; Mc DONALD u. HAMRICK, 1948; LINDEBOOM, 1938; FAURE, 1934) und wird deswegen als eigentliche Osteomyelofibrose bezeichnet (BURKARDT, DEMMLER und BURKARDT, ESSBACH), wobei teilweise eine Abhängigkeit von entzündlicher Begleitreaktion besteht. Das morphologische Substrat dieser Reaktion hängt vom Ablauf immunologischer Vorgänge ab (DEMMLER u. BURKARDT).

Die Fibrose des Knochenmarkes ist also ein wesentlicher Teil bzw. Folge der megakaryocyitären Myelose. Ist das gesamte hämopoetische Knochenmark von Fasern durchsetzt, so liegt eine Myelofibrose vor, und bestehen zusätzlich bestimmte klinische Symptome, so spricht man von Myelofibrosesyndrom (ROHR). Das Knochenmark ist von teils netzartigen, teils parallel angeordneten argyrophilen Fasern durchsetzt (ROHR, HILL). Diese werden von ortsständigen Bindegewebs-

zellen gebildet, wie das auch bei anderen Myelosen beobachtet wird. Der Unterschied zu letzterem ist also nur ein quantitativer. Möglicherweise spielt hier der geringe Proliferationsdruck eine Rolle, d.h., je weniger Proliferationstendenz der neoplastischen Zellen, desto mehr Faserbildung entsteht durch die Bindegewebszellen. Grundsätzlich gleichartig, d.h. als Erfolg einer Reizung der endostalen Zellen infolge der gesteigerten Proliferation von Knochenmarkszellen, ist möglicherweise die starke Aktivierung der Osteoblasten in den Fällen megakaryocyitärer Myelosen zu denken.

Es finden sich fast regelmäßig dystope Thrombocyten. Die Sinus sind weit (HILL et al.). Die Wände werden durch ein derbes Retikulinfasernetz verstärkt (LINDEBOOM, DEMMLER et al.). Die arterielle Kapillarisation nimmt zu (DEMMLER et al.). Schließt sich Geflechtknochenneubildung durch Aktivierung des Endostes und zwar vorwiegend der Osteoblasten an, so kommt es zur sog. Osteomyelofibrose. Dieses Stadium wird aber nicht in allen Fällen von megakaryocyitärer Myelose mit Myelofibrose erreicht. Das kollagenisierte Fasergerüst orientiert sich an den Markgefäßen, das myeloische Parenchym schwindet allmählich in der Reihenfolge: Erythropoese - Granulopoese - Megakaryopoese (DEMMLER et al., 1971).

Die Pathogenese der Faserbildung hat ihre Ursache im immunologischen Prozeß, wie humanpathologische

und tiereperimentelle Befunde zeigen (DEMMLER u. BURKARDT, HAUSWALDT, HUNSTEIN, STODTMEISTER), der durch Zellnekrosen (HILL, DENNHARD) oder durch dystop im Knochenmark liegende Thrombocyten ausgelöst wird (BURKARDT, 1970).

Eine Abtrennung der megakaryocytären Myelose von der CML ist berechtigt, weil bei der megakaryocytären Myelose die fortschreitende herdförmige Durchsetzung des Markes mit sehr polymorphen und atypischen Megakaryocyten und eine weitere Faserzunahme das histologische Bild des Knochenmarkes bestimmen. Das Knochenmark zeigt übereinstimmend bei beiden Erkrankungen: Hyperplasie der Granulopoese, eine Linksverschiebung bis zu den Promyelocyten, zusätzlich bei der megakaryocytären Myelose eine ausgeprägte Vermehrung atypischer Megakaryocyten, sowie Vermehrung von Retikulinfasern, die spontan auftreten und schon in unbehandelten Frühphasen der Erkrankung nachzuweisen ist (ERHARDT). Die Lebenserwartung der megakaryocytären Myelose ist etwa um die Hälfte länger als die der CML (GEORGII).

Entgegen der Meinung von GEORGII, der von einer intensiven cytostatischen Therapie abrät, weil deren Wirkung die Faserbildung und somit die myeloische Insuffizienz des Knochenmarks beschleunigt, ist K. HILL der Ansicht, daß unter cytostatischer Therapie die spontane Fibrosierungsneigung der megakaryocytären

Myelose abgeschwächt wird. Grund dafür ist die geringgradige Proliferationstendenz, welche den Cytostatika einen kleineren cytotoxischen Angriffspunkt bietet.

Die megakaryocytaire Myelose wird zu den primär im Knochenmark entstehenden Krankheitsbildern gerechnet. Sie stellt eine wichtige Unterklasse einer Myelose dar. Sie ist, wie eigene Befunde und die der Literatur zeigen, keine Rarität und für den Patienten in therapeutischer Hinsicht bedeutungsvoll (BURKARDT, DEMMLER, GEORGII).

Zusammenfassung

Bei je 21 Patienten mit Myelofibrosesyndrom und mit CML wurden nach BURKARDT gewonnene histologische Präparate vom Beckenkamm histologisch untersucht.

Die histologischen Befunde bei beiden Erkrankungen erfüllen in den untersuchten Fällen die Kriterien einer Myelose.

Wegen des auffallenden Reichtums des Knochenmarkes beim Myelofibrosesyndrom an Megakaryocyten wurden diese Zellen bei beiden Gruppen gezählt und die Zahlen mittels statistischer Methodik miteinander verglichen. Dabei ergibt sich:

- 1.) Bei der Gruppe mit Myelofibrosesyndrom treten mehr Megakaryocyten auf.
- 2.) Zwischen Alter und Megakaryocytenzahl besteht keine Abhängigkeit.
- 3.) Die Mittelwerte und Streubereiche der Megakaryocytenzahl liegen beim Myelofibrosesyndrom deutlich höher.
- 4.) Die Zahl der Megakaryocyten beim Myelofibrosesyndrom ist signifikant erhöht gegenüber der bei der granulocytären Myelose.

Dementsprechend ist die beim Myelofibrosesyndrom in den untersuchten Fällen zugrunde liegende Myelose zu bezeichnen als "megakaryocytaire Myelose mit Verfaserung".

Die Myelose, die dem klinischen Bild der CML zugrunde liegt, ist eine "granulocytäre Myelose mit Ausreifungstendenz".

Die megakaryocytäre Myelose ist nicht die einzige Knochenmarkserkrankung, die zu einer Knochenmarksverfaserung führen kann. Sie verläuft aleukämisch. Die Knochenmarksfibrosierung ist obligat.

Wie andere Myelosen kann auch die megakaryocytäre Myelose zu Infiltraten in extramedullären Organen führen. Diese sind durch den hohen Gehalt atypischer Megakaryocyten gekennzeichnet.

Außerdem führt die Knochenmarksfibrose, die sich im Laufe der megakaryocytären Myelose entwickelt, zu einer kompensatorischen extramedullären Hämo-
poese, vorwiegend in Leber und Milz. Die aus diesen extramedullären Blutbildungsherden ausgeschwemmten granulocytären und erythrocytären Zellen sind verhältnismäßig unreif. Diese aus der extramedullären Hämo-
poese stammenden granulocytären Zellen haben einen normalen Index der alkalischen Leukocyten-
Phosphatase, ein Befund, der in der Klinik zur Dif-
ferenzierung von den primär neoplastischen granulocytären Zellen der CML verwendet wird.

Die Proliferationstendenz der atypischen, d.h. neo-
plastischen Megakaryocyten ist gering. Trotzdem kann es neben extramedullären Infiltraten auch zur Bildung extramedullärer megakaryocytärer Tumoren,

sog. Megakaryocyto-*me*, kommen. Wegen der geringen Proliferationstendenz hält die reaktive Faservermehrung mit der neoplastischen Zellvermehrung Schritt, ja kann diese sogar überholen. In über lange Zeit verlaufenden Fällen kommt es über eine Endostaktivierung zur Knochenneubildung mit "Osteo"-myelofibrose.

Die Lebenserwartung von Patienten mit megakaryocy-*tärer* Myelose und Myelofibrose ist verhältnismäßig gut.

Literaturverzeichnis

- 1.) ALBRECHT, M.: Studien zur Thrombocytenbildung an Megakaryocyten in menschlichen Knochenmarkskulturen.
Acta haemat. (Basel) 17, 160 (1957)
- 2.) ALLEGRA, S., P.A.BRODERICK: Acute aleukemic megakaryocytic leukemia. Report of a case.
Amer.J.clin.Path. 55, 197 - 205 (1971)
- 3.) ARDICHVILI, D., F.LUSTMANN: Malignant megakaryocytosis, presentation of an anatomical case.
Acta clin.belg. 20, 416 (1965)
- 4.) BEGEMANN, H.: Klinische Hämatologie.
Georg Thieme Verlag 1970, 496-504
- 5.) BIANCHI, L.: Primäre oder sekundäre Osteomyelosklerose.
Path.Microbiol. 25, 322 (1962)
- 6.) BOLCK, F.: Myeloproliferatives Syndrom aus der Sicht des Pathologen.
Z.ges.inn.Med. 19, 189 (1963)
- 7.) BURKARDT, R.: Farbatlas der klinischen Histopathologie von Knochenmark und Knochen.
Springer Verlag: Berlin-Heidelberg-New York 1970

- 8.) CAMPBELL, C.R., übersetzt von Peter IHM:

*Statistische Methoden für Biologie
und Medizin, Georg Thieme Verlag
Stuttgart, 1971*

- 9.) CARPENTER, G., C.M. FLORY: Chronic nonleukemic myelosis. Report of a case with megakaryocytic myeloid splenomegaly, leukoerythroblastic anemia, generalized osteosclerosis and myelofibrosis. *Arch.intern.Med.* 67, 489 (1941)

- 10.) CROIZAT, P., L. REVOL, P. MOREL, Cl. MOURIQUAND, Mme. DRAPIER: A propos de 42 cas cliniques de réticulomyelose aleucémique essentielle (Osteo-fibro-reticulomyelose). *Sang. (Paris)* 29, 346 - 383 (1958)

- 11.) DEMMLER, K., R. BURKARDT: Gefäßveränderungen im Knochenmark bei Myelofibrose und Osteomyelosklerose. *Fortschr.Med.* 89, 346 - 349 (1971)

- 12.) DEMMLER, K., R. BURKARDT, K. PRECHTEL: Megakaryoblastische Myelose. *Klin.Wschr.* 48, 1168 - 1173 (1970)

- 13.) DI GUGLIELMO, G.: Progr.med. (Napoli) 8, 225 (1956)

14.) ERHART, H.: Chronische Myelosen. Leukämien.

Editores R. GROSS u. J. van de LOO

(1972) 387 - 396

15.) ESSBACH, H.: Über das Auftreten von Riesenzellen

bei Systemerkrankungen des hämopoetischen Apparates.

Virchows Arch.path.Anat. 303, 706 (1939)

16.) FAURE, M., P.CROIZAT, A.BUICHARD: La myelose

aleukémique megakaryocytaire.

Ann.Med. (Paris) 35, 5 (1934)

17.) FISCHER, R.: Neue Aspekte der pathologischen Anatomie der Leukosen.

Internist 2, 457 - 465 (1968)

18.) FORRESTER, R.H., J.M.LAURO: Philadelphia chromosome abnormality in agnogenic myeloid metaplasia.

Ann.intern.Med. 64, 722 - 627 (1966)

19.) FUJINAMI, T., T.SUGIYAMA, H.TANKAWA, Y.UESUGI:

A case of megakaryocytic myelosis in a child.

Ann. Paediat.jap. 2, 226 - 234 (1961)

20.) GEORGII, A., K.F.VYKOUPILOV: Pathologische Anatomie der megakaryocytären Myelose.

*Leukämien: Editores GROSS u. van de
LOO, Springer Verlag 1972, pp.25-28*

- 21.) HAUSWALDT, Ch.: Die Pathogenese der Osteomyelofibrose. Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen.
Fortschr.Med. 90, 475 - 478 (1972)
- 22.) HEWER, T.F.: Megakaryocytic Myelosis with Osteosklerosis.
J.Path.Bact. (London) 45, 383-390 (1937)
- 23.) HILL, K., H.H.DENNHARDT: Bioptische Knochenmarksbefunde zur Faserbildung in behandelten und noch nicht behandelten Myelosen.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 56, 587 - 592 (1972)
- 24.) HUNSTEIN, W., H.G.HARWERTH, S.RAJU: Bioptische Untersuchungen zur Frage der therapiebedingten Knochenmarksfibrosen bei der chronisch myeloischen Leukämie.
Med.Klinik 60, 991 - 995 (1965)
- 25.) HUNSTEIN, W., CH.HAUSWALDT, N.UHL: Myelofibrosis.
XIII International Congress of Hematology, Munich, August 1970, Abstract
Volume: J.F.Lehmanns Verlag:München 1970

- 26.) HUNSTEIN, W., CH. HAUSWALDT, H. HÜNECKE: Tierexperimentelle Erzeugung sklerosierender Markfibrosen nach Injektion heterologischer Antikörper beim Kaninchen. *Klin. Wschr.* 45, 679 - 681 (1967)
- 27.) KRAUSS, S.: Chronic myelocytic leukemia with features simulating myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Cancer (Philad.)* 19, 1321 - 1332 (1966)
- 28.) KRICK, W.: Die akute Erythromegakaryocytämie. *Folia haemat. (Frankfurt) N.F.* 7, 1 (1963)
- 29.) KU CHIEN - NAI, LIU TZE GHÜN, TSUNG YUNG - SHENG: Aleukemic megakaryocytic leukemia. *China med. J.* 80, 428 - 436 (1960)
- 30.) LEITNER, ST. J.: Über Thrombocytämien mit Megakaryocytenvermehrung im Knochenmark. *Acta med. Scand.* 119, 331 - 344 (1944)
- 31.) LINDEBOOM, G. A.: Über die sogenannte aleukämische megakaryocytaire Myelose. *Acta med. Scand.* 45, 388 - 414 (1938)
- 32.) LOBDELL, D. H., D. L. EUROPA: The Megakaryocytes in Myelofibrosis with myeloid metaplasia,

a histochemical study.

Lab.Invest. 11, 58 + 64 (1962)

33.) MASUGI, M.: Über die Veränderungen des Knochenmarkes bei verschiedener Erkrankung mit besonderer Berücksichtigung der Gitterfasern. Ein Beitrag zur Pathogenese primärer Erkrankungen des myeloischen Systems.

Jap.J.med.Sci.Trans.Path. I, 1 - 38
(1926)

34.) MATOUSEK, J., A.KRONDL: Zum Problem der aleukämischen myeloiden megakaryocytären Splenomegalie.

Beitr.path.Anat. 106, 332 - 346 (1942)

35.) Mc DONALD, J.B., J.G.HAMRICK: Acute megacaryocytic leukemia.

Arch.Int.Med. 81, 73 - 84 (1948)

36.) PITCOCK, J.A., E.H.REINHARD, B.W.JUSTUS, R.S.

MENDELSON: A clinical and pathological study of seventy cases of myelofibrosis.

Ann.Int.Med. (Lancaster) 57, 73-84 (1962)

37.) POPESCO, E.R., M.G.IONESCO: La megacaryoblastemie.

Viata med. 10, 773 (1960)

- 38.) RAPPAPORT, H.: Tumors of the hematopoietic system.
Atlas of Tumor Pathology, Section III,
Fasc. 8. Armed Forces Institute of
Pathology: Washington D.C. (1966)
- 39.) ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark.
Georg Thieme Verlag: Stuttgart 1960
- 40.) ROTTER, W., W. BÜNGELER: "Blut und blutbildende
Organe" in KAUFMANN STAEMMLER: "Lehr-
buch der speziellen pathologischen
Anatomie", I. Band, Walter de Gruyter
Verlag: Berlin 1955
- 41.) SCHWARZ, E.: Extramedullary megakaryocytosis in
chronic myelosis.
Amer.J.clin.Path. 24, 629 - 651 (1954)
- 42.) STODTMEISTER, R., H. BECKER, T. M. FLIEDNER: Experi-
mentelle Beobachtung zum Verlauf einer
Myelofibroseeentstehung.
Schweiz.med.Wschr. 101, 1775-1777 (1971)
- 43.) STODTMEISTER, R., ST. SANDKÜTTLER, unter Mitarbeit
von A. LAUR: Osteosklerose und Knochenmarkfibrose.
Georg Thieme: Stuttgart 1953
- 44.) TAYLOR, H. E., W. W. SIMPSON: Bone marrow fibrosis
developing in aleukemic myelosis.
Blood 5, 348 - 357 (1950)

- 45.) WEICKER, H., H.G.NÖLLER: *Megakaryocyten und
Thrombocyten: Plättchenbildung oder
Plättchenagglutination.*
Ärztl. Wschr. 2, 99 (1954)

A n n a n g : K a s u i s t i k e n

<i>Lfd.Nr.</i>	<i>Akten Nr.</i>	<i>Name</i>	<i>Alter Jahre</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>Klinische Diagnose</i>	<i>Pathologisch-histologische Diagnose</i>
1	M 310	M.H.	37	weibl.	Panmyelopathie	Megakaryocytaire granulocytaire Myelose mit nur geringgradiger Ausreifungstendenz und Myelofibrose
2	M 320	K.R.	60	männl.	Myelofibrose	Myelofibrose mit Osteomyelosklerose, wahrscheinliche Entstehung aus megakaryocyitärer granulocyitärer Myelose
3	M 330	E.B.	45	männl.	Chronisch myeloi- sche Leukämie mit ausgereifter Spleno- megalie, hämoly- tischer Anämie	Megakaryocytaire granulocytaire Myelose mit Myelofibrose
4	M 349	W.M.	25	männl.	Chronisch myeloi- sche Leukämie	Megakaryocytaire granulocytaire Myelose mit Osteomyelosklerose
5	M 429	F.D.	65	männl.	Verdacht auf Osteo- myelofibrose	Megakaryocytaire granulocytaire Myelose mit Osteomyelofibrose
6	M 118	K.B.	62	weibl.	Osteomyelofibrose	Megakaryocytaire, z.T.unreifezellige Myelose mit Myelofibrose

Lfd.Nr.	Akten Nr.	Name	Alter Jahre	Geschlecht	Klinische Diagnose	Pathologisch-histologische Diagnose
7	M 145	H.Sch.	63	männl.	Verdacht auf Myelofibrose	Megakaryocytaire Myelose mit Myelofibrose
8	P 345	F.M.	67	männl.	Verdacht auf Osteomyelofibrose	Megakaryocytaire granulocytäre Myelose mit Verfaserung.
9	P 360	K.D.	70	männl.	Osteomyelofibrose oder chronische Myelose?	Megakaryocytaire granulocytäre Myelose mit geringgradiger herdförmiger Verfaserung und kompaktem gesteigertem Knochenanbau
10	M 173	L.F.	46	weibl.	Ungeklärte Thrombocytose	Megakaryocytaire Myelose mit beginnender Myelofibrose
11	M 436	H.B.	41	weibl.	keine	Megakaryocytaire Myelose mit Myelofibrose
12	M 174	E.F.	62	männl.	Verdacht auf Osteomyelofibrose	Megakaryocytaire Myelose mit Osteomyelofibrose
13	M 204	F.Sch.	66	weibl.	Myelofibrose	Megakaryocytaire Myelose mit Myelofibrose
14	M 210	A.S.	60	männl.	Verdacht auf Myelofibrose bei Polyarthritis	Megakaryocytaire Myelose mit Myelofibrose und Osteomyelosklerose

<i>Lfd.Nr.</i>	<i>Akten Nr.</i>	<i>Name</i>	<i>Alter Jahre</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>Klinische Diagnose</i>	<i>Pathologisch-histologische Diagnose</i>
15	M 128	D.F.	76	weibl.	Verdacht auf Osteomyelofibrose	Megakaryocytaire Myelose mit gesteigerter linksverschobener Erythropoese, verminderter Granulopoese, Myelofibrose
16	P 227	B.K.	70	weibl.	Myelose mit Osteomyelofibrose	Megakaryocytaire Myelose mit Myelofibrose und Osteomyeloklerose.
17	M 165	D.P.	65	männl.	Pancytopenie, s.B. Myelofibrose	Megakaryocytaire Myelose mit beginnender Myelofibrose
18	M 285	H.R.	64	männl.	Chronisch myeloidische Leukämie	Megakaryocytaire granulocytäre Myelose mit Myelofibrose und Osteoporose
19	M 115	H.Pf.	70	weibl.	Myelofibrose	Megakaryocytaire granulocytäre Myelose mit Osteomyeloklerose
20	M 271	L.St.	61	weibl.	Verdacht auf Myelofibrose	Megakaryocytaire Myelose mit Myelofibrose und Osteoklerose.
21	M 242	H.B.	40	männl.	Chronisch myeloidische Leukämie, D.D. Myelofibrose	Granulocytäre megakaryocytaire Myelose mit Myelofibrose

<i>Lfd.Nr.</i>	<i>Akten Nr.</i>	<i>Name</i>	<i>Alter Jahre</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>Klinische Diagnose</i>	<i>Pathologisch-histologische Diagnose</i>
22	P 420	J.B.	72	männl.	Chronische Myelose	Granulocytäre, vorwiegend myelocytäre Myelose mit Beteiligung der Megakaryocyten und Verfaserung sowie gesteigertem Knochenumbau
23	M 194	R.S.	62	weibl.	Chronisch myelotische Leukämie	Neutrophile granulocytäre megakaryocytäre Myelose mit starker Beteiligung der eosinophilen Granulopoese und Ausreifungstendenz sowie weitgehende Verdrängung der Erythropoese mit Myelofibrose mit Beteiligung des Knochens
24	P 319	J.B.	60	weibl.	Chronische Myelose	Granulocytäre überwiegend promyelocytäre Myelose mit Ausreifungstendenz und geringgradiger herdförmiger Verfaserung
25	M 357	M.J.	39	weibl.	Praeleukose mit Thrombocytopenie	Granulocytäre Myelose mit Beteiligung der Megakaryocyten
26	M 333	H.W.	60	männl.	Ungeklärte Pancytopenie	Neutrophile granulocytäre Myelose
27	P 482	F.S.	60	männl.	Chronisch myelotische Leukose	Granulocytäre Myelose mit deutlicher Ausreifungstendenz und Beteiligung der Megakaryocyten

<i>Lfd.Nr.</i>	<i>Akten Nr.</i>	<i>Name</i>	<i>Alter Jahre</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>Klinische Diagnose</i>	<i>Pathologisch-histologische Diagnose</i>
28	M 383	G.B.	38	männl.	Chronisch myeloi- sche Leukämie	Granulocytäre megakaryocytäre Mye- lose mit Ausreifungstendenz und herdförmiger Verfaserung
29	P 349	H.G.	74	weibl.	Verdacht auf chro- nisch myeloische Leukämie	Neutrophile granulocytäre Myelose mit nur geringgradiger Ausreifungs- tendenz und Verfaserung. Gesteiger- ter Knochenumbau
30	M 101	L.Sch.	36	weibl.	Chronische Myelose, D.D.Osteomyelofibro- se	Granulocytäre Myelose mit beginnen- der herdförmiger Faserbildung und hochgradiger Verdrängung der Ery- thropoese
31	M 185	H.Sch.	45	männl.	Chronisch myeloi- sche Leukämie	Reißfällige granulocytäre Myelose (partielle Faservermehrung)
32	M 273	F.A.	64	männl.	Chronisch myeloi- sche Leukämie	Granulocytäre Myelose mit Beteili- gung der eosinophilen und Ausrei- fungstendenz, geringgradige herd- förmige Verfaserung
33	M 284	H.B.	23	männl.	Chronisch myeloi- sche Leukämie	Granulocytäre megakaryocytäre Mye- lose mit Ausreifungstendenz und herdförmiger beginnender Verfaserung

<i>Lfd.Nr.</i>	<i>Akten Nr.</i>	<i>Name</i>	<i>Alter Jahre</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>Klinische Diagnose</i>	<i>Pathologisch-histologische Diagnose</i>
34	P 149	E.B.	60	männl.	Verdacht auf chronisch myeloische Leukämie	Reifzellige granulocytäre teils neutrophile, teils eosinophile Myelose, Osteoporose
35	P 148	F.B.	68	weibl.	Chronische Myelose	Reifzellige, neutrophile granulocytäre Myelose mit Beteiligung der Eosinophilen und Megakaryocyten
36	M 254	K.H.	68	männl.	Chronisch myeloische Leukämie	
37	M 214	E.K.	65	männl.	Verdacht auf chronisch myeloische Leukämie	Neutrophile granulocytäre Myelose mit deutlicher Ausreifungstendenz, vermehrt Megakaryocyten. Reaktive Plasmocytose
38	M 132	H.B.	25	männl.	Chronisch myeloische Leukämie	Reifzellige, granulocytäre Myelose, hochgradige Vermehrung der Eosinophilen, Vermehrung unreifer Megakaryocyten
39	M 96	K.K.	65	männl.	Chronisch myeloische Leukämie	Reifzellige granulocytäre Myelose

<i>Lfd.Nr.</i>	<i>Akten Nr.</i>	<i>Name</i>	<i>Alter Jahre</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>Klinische Diagnose</i>	<i>Pathologisch-histologische Diagnose</i>
40	P 387	A.D.	53	weibl.	Chronisch myeloi- sche Leukämie	Undifferenzierte (paramyeloblastäre und paramonocytaire) Myelose mit ge- ringgradiger herdförmiger Verfaserung
41	M 446	A.Sp.	72	weibl.	Chronisch myeloi- sche Leukämie	Neutrophile granulocytaire Myelose mit Ausreifungstendenz und gering- gradiger Verfaserung
42	M 435	G.Z.	36	weibl.	Chronisch myeloi- sche Leukämie	Granulocytaire Myelose mit Ausrei- fungstendenz und Beteiligung der Megakaryocyten

*Herrn Professor Dr.K.Hill danke ich
sehr herzlich für die gestellte Auf-
gabe und für die Anregungen und Hil-
fen, die ich während der Bearbeitun-
gen des Themas von ihm erhielt.*

L e b e n s l a u f

Am 23.2.1939 wurde ich als sechstes und jüngstes Kind des Arztes Dr. Paul Tunkel und seiner Ehefrau Margarete, geb. Fischer, in Landeshut in Schlesien geboren. 1945 wurden wir von dort vertrieben und siedelten nach Neheim in Westfalen über, wo ich ein halbes Jahr die Volksschule besuchte. 1946 zogen wir nach Brilon/Westf.. Dort besuchte ich viereinhalb Jahre die Volksschule und neun Jahre das Gymnasium Petrinum. Im März 1959 bestand ich das Abitur.

Im Sommersemester 1959 begann ich in Freiburg/Brsg. mit dem Medizinstudium, wechselte zum Wintersemester 59/60 nach Köln über und bestand dort im März 1960 die naturwissenschaftliche Vorprüfung. Das dritte Semester studierte ich wieder in Freiburg, das vierte und fünfte in Göttingen, wo ich im Februar 1962 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Während der klinischen Semester blieb ich in Göttingen.

Am 29. Juni 1963 heiratete ich den Arzt Dr. Dieter Schultehinrichs, am 19. April 1964 wurde das erste Kind, Tochter Margarete, geboren, am 1. Juni 1965 der Sohn Friedrich.

Die ärztliche Prüfung bestand ich in Göttingen am 23. Juni 1966. Im August 1966 begann ich in Brilon mit der Medizinalassistentenzeit, zunächst im dortigen Stadtkrankenhaus auf der inneren Abteilung, dann in der Praxis meines Vaters. Es folgte eine Unterbrechung der Medizinalassistentenzeit von August 1967 bis Mai 1968.

In diese Zeit fiel der Umzug der Familie nach Mainz.

Im Mai 1968 nahm ich die Tätigkeit als Medizinalassistentin wieder auf und arbeitete ein Jahr auf der chirurgischen und gynäkologischen Abteilung des Rochuskrankenhauses in Mainz. Am 15. Mai 1969 war meine Medizinalassistentenzeit beendet. Die Bestallung als Arzt erhielt ich am 11.11.1969.

Am 15. März 1972 wurde ich als Ärztin in das Gesundheitsamt in Mainz übernommen. Seitdem bin ich halbtags dort beschäftigt.

